FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 1967

N° 32

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ADELE Paul-Maurice (AEHP)

Né le 13 janvier 1936, à Paris (10e)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 JANVIER 1967

A PROPOS D'UN CAS D'ACANTHOSIS NIGRICANS AVEC DIABETE SUCRE ET NANISME

Président : M. Pierre ROYER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ADELE Paul-Maurice (AEHP)
Né le 13 janvier 1936, à Paris (10e)

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 1967

A PROPOS D'UN CAS D'ACANTHOSIS NIGRICANS AVEC DIABETE SUCRE ET NANISME

Président : M. Pierre ROYER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0014

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M. LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R MOULONGUET (P.); PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R. QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

1. - PROFESSEURS

1°) - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.M.)

...

Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (DREYFUS (J. Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J.) (RICHET (G.)
Physiologie	(DEJOURS (P.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L.) (GOUGEROT (L.) (ROUCAYROL (J. Cl.) (TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES :

a) Professeurs titulaires :

	MM
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)

...

		MM.
Cliniques chirurgicales ..	(Beaujon	LORIAT-JACOB (J.L.)
	(-	N. .....
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) .		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ...		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) .		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Laribosière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ...		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
- - (Cochin)		BREGEAT (P.)

...

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré).	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.) (BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	(AZERAD (E.) (BOUR (H.) (GROSSIORD (A.) (LAMBLING (A.) (LAUNAY (Cl.) (PAYET (M.) (PERRAULT (M.) (SIGUIER (F.) (WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.) (ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

...

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) / GONNARD (P.)
Biochimie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) / GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUCLER (J.) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

...

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers Administratifs	Melle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Melles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PATRONS D'EXTERNAT

Messieurs les Professeurs :

BOURDIAL, AMELINE, COUVELAIRE, LENEGRE, ALBEAUX-FERNET, ALAJOUANINE,

BOUR, GRASSET, FOUQUET, JULIEN-MARIE et ROYER.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre ROYER

Professeur de Pédiatrie
à la Faculté de Médecine de Paris,

Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Victor COURTECUISSE

Que je remercie vivement pour
sa patience à mon égard.

A MES PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MA FEMME

A MA FAMILLE.

P L A N

I - INTRODUCTION.

II - RAPPELS SUR L'ACANTHOSIS NIGRICANS.

A) Caractères dermatologiques.

B) Associations morbides et leur étude en fonction du cadre chronologique de l'Acanthosis Nigricans.

C) Rappels sur l'étio-pathogénie de l'Acanthosis Nigricans.

III - PRESENTATION DE L'OBSERVATION.

IV - REVUE DE LA LITTERATURE SUR L'ASSOCIATION ACANTHOSIS NIGRICANS ET DIABETE SUCRE.

A) Obésité.

B) Lipoatrophie généralisée.

C) Endocrinopathie.

D) Nanisme.

E) Diabète sucré insulino-résistant et Acanthosis Nigricans.

V - CONCLUSIONS.

I N T R O D U C T I O N

L'Acanthosis Nigricans est une dermatose relativement rare. Le diabète sucré est une maladie fréquente. Leur association a un caractère exceptionnel. Le triple groupement d'un Acanthosis Nigricans, d'un diabète sucré et d'un nanisme est un syndrome tout à fait rare. Nous avons eu l'occasion d'en observer un cas.

La rareté de l'Acanthosis Nigricans justifiait un rappel préalable sur cette dermatose et ses associations. La complexité et la multiplicité des problèmes soulevés justifiaient un effort d'analyse de certains documents de la littérature sur ce sujet.

Dans une première partie, nous décrirons brièvement les caractères dermatologiques, cliniques et histologiques de l'Acanthosis Nigricans, et nous envisagerons l'extraordinaire éventail d'états morbides auxquels cette dermatose peut se trouver associée.

Ces premiers éléments posés, nous présenterons dans une deuxième partie l'observation d'une fillette de douze ans atteinte d'un Acanthosis Nigricans avec diabète sucré et nanisme.

Dans une troisième partie, nous passerons en revue les documents de la littérature décrivant l'association d'un Acanthosis Nigricans à un diabète sucré.

La richesse symptomatique de ces documents nous a amené à les classer en fonction d'une troisième composante variable, qui a été, selon les cas, une obésité, une lipoatrophie généralisée, un nanisme ou une endocrinopathie.

...

Notre contribution à l'étude de l'association de l'Acanthosis Nigricans à un diabète sucré n'a pas été positive dans la mesure où nous n'avons pas pu discerner de relation causale entre ces deux maladies.

Cependant, la revue de la littérature nous a permis de mesurer la complexité des faits et d'effectuer une tentative de classification.

L'Acanthosis Nigricans peut se trouver associé à des types variés de diabète sucré.

L'association de ces deux maladies n'est probablement pas le fait du hasard, mais nous manquons d'arguments pour affirmer son caractère non fortuit.

DEFINITION DE L'ACANTHOSIS NIGRICANS EN TANT QUE MALADIE DERMATOLOGIQUE (15)

DEGOS décrit ainsi cette dermatose :

"Cliniquement, l'Acanthosis Nigricans débute habituellement par une modification progressive et insidieuse de la couleur de la peau qui devient grisâtre, crasseuse au cou, aux aisselles et aux régions génito-crurales. Dans ces régions hyperpigmentées, le grain de la peau est, dès le début, plus accentué et le tégument paraît rugueux. Ces transformations cutanées sont d'emblée diffuses, affectant une certaine surface.

Plus trompeurs et plus rares sont les débuts avec lésions muqueuses, ou encore ceux marqués par des manifestations subjectives, simples sensations, ou prurit généralisé ou localisé à la ceinture, à l'anus ou aux aisselles.

Le tableau clinique de l'Acanthosis Nigricans constitué est évocateur. Les lésions sont presque toujours symétriques, atteignant avec une prédilection très marquée les aisselles, la nuque et le cou, la région anogénitale, les aines, la face interne des cuisses, l'ombilic, les mamelons, les plis de flexion des membres, la ceinture, le pourtour des orifices de la face, le bord de la paupière, le dos de la langue. Les aisselles sont exceptionnellement indemnes.

L'hyperpigmentation et l'hypertrophie des papilles et des plis de la peau sont habituellement associées, constituant les symptômes majeurs de la dermatose qui se dispose en nappes diffuses à bords insensiblement estompés.

L'hyperpigmentation varie du jaune sale au brun foncé et même au noir. Elle est plus accentuée sur les régions normalement pigmentées et découvertes. Elle est presque toujours absente sur les surfaces palmaires et

...

plantaires lorsque celles-ci sont atteintes. Des zones dépigmentées peuvent s'observer sur des nappes brunes; elles semblent secondaires à l'inflammation des surfaces papillomateuses.

L'hypertrophie papillaire est moins diffuse que l'hyperpigmentation qui la déborde habituellement. La peau est rugueuse, son quadrillage normal est accentué, les plis des sillons sont plus accusés, les papilles sont exagérées. A son maximum, l'hypertrophie papillaire aboutit à un état verruqueux ou condylomateux. Cette dystrophie papillaire peut se présenter en ilôts constituant de véritables papillomes sessiles ou pédiculés, isolés ou disposés en crête de coq. Cet aspect de papillomes s'observe surtout au bord libre des paupières et des lèvres, aux orifices narinaires, sur la conque de l'oreille, à l'ombilic, au pourtour de l'anus.

A l'hyperpigmentation et à l'hypertrophie papillaire s'ajoutent des altérations cutanées dont certaines sont du même ordre. L'hyperkératose palmo-plantaire réalise une kératodermie parfois accentuée, jaunâtre, mais non hyperpigmentée, avec accentuation des grandes lignes de la main alors que les fines stries ont disparu, donnant l'apparence d'un moulage grossier.

Sur le dos des mains, certains éléments peuvent rappeler des verrues planes.

Des troubles divers de la kératinisation s'associent parfois à l'hypertrophie papillaire : ichtyose, psoriasis , pityriasis rubra pilaire ...

De même, on observerait fréquemment des naevi cellulaires et molluscoïdes, sessiles ou pédiculés du type molluscum pendulum, des verrues séborrhéïques, des naevi pigmentaires et même un vitiligo.

Les phanères ne sont atteintes que tardivement : cheveux secs et cassants, alopécie généralisée, ongles épaissis et fragiles. A l'inverse, une hypertrichose anormale a pu être notée.

Le prurit est un symptôme inconstant.

Histologiquement, l'Acanthosis Nigricans est une lésion bien caractérisée. Elle associe une hypertrophie papillaire (hyperpapillomatose),une hyperplasie du corps muqueux de Malpighi (hyperacanthose), une augmentation

...

très notable du pigment non ferrique dans les couches épidermiques, et surtout dans la basale et dans le derme, à l'intérieur des cellules et en dehors d'elles, et également une hyperkératose variable. Les réactions inflammatoires semblent secondaires.

L'Acanthosis Nigricans peut présenter des parentés cliniques avec une dermatose voisine : la papillomatose confluente et réticulée de Gougerot et Carteaud.

Cliniquement, cette dermatose débute par de petits papillomes élémentaires tendant à confluer sous la forme d'un réticulum, puis d'une nappe continue, à localisation médiothoracique et dorsale à disposition losangique.

Histologiquement, la papillomatose est légère par rapport à celle de l'Acanthosis Nigricans, le corps muqueux de Malpighi est légèrement atrophié, les cellules épineuses sont globuleuses et leurs filaments d'union ont disparu, la couche granuleuse a une seule rangée de cellules et est privée de kérato-hyaline, le corps papillaire est normal ainsi que les glandes sébacées et les poils. La pigmentation n'est pas considérablement accrue.

Cette dermatose a été décrite associée à l'Acanthosis Nigricans.

Sur le plan clinique, on peut être amené à discuter d'autres mélanodermies.

Dans la maladie d'Addison, la topographie n'est pas la même, la peau n'est pas rugueuse et il n'existe pas de végétations papillaires.

Les autres mélanodermies de la phtiriase, du paludisme, de la lèpre, de la tuberculose, de l'hémochromatose peuvent être discutées.

Mais l'examen histologique de la peau doit permettre de lever les doutes diagnostiques.

Certains auteurs (11) ont isolé une forme particulière de l'Acanthosis Nigricans qu'ils appellent le pseudo-Acanthosis Nigricans. Ainsi, selon CURTH, cette dermatose est le fait des sujets bruns et obèses. Elle est particulière par sa relation étroite avec l'obésité à laquelle elle est

...

subordonnée. "Elle se développe sur un terrain obèse, elle se maintient tant que l'obésité persiste et elle s'efface quand l'obésité disparaît". Elle siège plus volontiers dans les plis cutanés.

Histologiquement, cette dermatose ne se distingue, semble-t-il, en rien de l'Acanthosis Nigricans vrai.

DEFINITION DE L'ACANTHOSIS NIGRICANS EN TANT QUE SYMPTOME INTEGRE DANS UN ENSEMBLE CLINIQUE PLUS COMPLEXE

Très souvent, l'Acanthosis Nigricans reste pendant toute la vie une manifestation dermatologique isolée.

Mais il est aussi fréquemment associé à d'autres états morbides parmi lesquels on retrouve le diabète sucré, la lipo-atrophie généralisée diabétogène, une obésité et diverses endocrinopathies. Son association au cancer viscéral est bien connue.

Le type d'association morbide nous a paru en relation assez étroite avec l'âge d'apparition de l'Acanthosis Nigricans. Il nous a donc paru commode d'envisager brièvement ces associations en fonction du type chronologique de cette dermatose.

L'Acanthosis Nigricans congénital, constaté dès la naissance, est rarement décrit. En règle, ce serait une manifestation dermatologique isolée pendant toute la vie. Ses possibilités d'association tardive à un cancer viscéral et à une endocrinopathie seraient comparables au risque de survenue de ces maladies chez des sujets non sélectionnés. Récemment, plusieurs auteurs ont insisté sur un syndrome congénital associant une lipo-atrophie généralisée et un Acanthosis Nigricans, et se compliquant secondairement d'un diabète sucré (8), (30).

L'Acanthosis Nigricans infantile est un peu plus souvent décrit que la forme précédente. Il est constaté entre deux et huit ans. Un certain nombre de cas sont peut-être des acanthosis nigricans congénitaux méconnus. Le risque de cancer associé est faible mais non nul dans ce cadre chronologique. Celui d'une association à une endocrinopathie (10) (2) ou à un diabète sucré est moins négligeable. Certains auteurs confondent en un seul groupe

...

les Acanthosis Nigricans de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune. Il nous paraît utile d'isoler l'Acanthosis Nigricans infantile.

L'Acanthosis Nigricans dit "juvénile" recouvre la période pubertaire et l'âge adulte jeune jusqu'à quarante ans. Il est représenté par un groupe d'observations beaucoup plus important que les précédents. Dans ce cadre chronologique de l'Acanthosis Nigricans, la possibilité d'association à un cancer viscéral est faible mais non nulle. Celle de l'association à une obésité, à une endocrinopathie, ou à un diabète sucré semble non négligeable (42).

La revue de la littérature relative aux cas d'Acanthosis Nigricans juvénile ne nous a pas permis d'apprécier exactement les risques d'associations morbides qu'ils comportent.Cependant, la fréquence de ces associations paraît assez grande pour que l'on soit amené à les expliquer, non par un assemblage de pure coïncidence, mais par une relation non fortuite dont le mécanisme réel échappe.

Notre propos n'est pas de discuter toutes les endocrinopathies associées à l'Acanthosis Nigricans. Nous nous bornerons à en souligner la multiplicité par l'énumération suivante :

Manifestations hypophysaires :

- "Basophilisme" hypophysaire (32),
- Acromégalies (12), (29),
- Gigantismes (42), (41),
- Obésité (31).

Manifestations ovariennes :

- Syndromes de Stein Leventhal (42).

Manifestations surrénaliennes :

- Maladies d'Addison (42),
- Maladies de Cushing (6), (12).

Manifestations thyroïdiennes (29).

Manifestations testiculaires (36).

...

Parmi ces endocrinopathies multiples, nous avons délibérement limité notre étude à celles comportant un diabète sucré dans leur description. Elles seront évoquées dans deux groupes :

- un premier groupe comportant une obésité,
- un deuxième groupe sans obésité.

Le cadre chronologique tardif de l'Acanthosis Nigricans est celui de l'âge adulte après quarante ans et du vieillard (9). Il comporte une probabilité de cancer viscéral très élevée, beaucoup plus grande que dans une population non sélectionnée. Le cancer gastrique représente l'association néoplasique la plus fréquente. Des tumeurs du sein, du poumon, du médiastin et du rein (29) ont été souvent décrites associées à des Acanthosis Nigricans tardifs.

Certains auteurs sont allés jusqu'à proposer une laparotomie exploratrice systématique chez tout adulte de plus de quarante ans, porteur d'un Acanthosis Nigricans récent. Par contre, à cet âge de la vie, le risque d'endocrinopathie semble identique à celui d'une population adulte non sélectionnée.

Parmi les signes cliniques en faveur d'un cancer viscéral associé, certains auteurs ont signalé le caractère prurigineux de la dermatose (13 bis), (9), et sa précession par des manifestations buccales (13 bis).

R A P P E L
SUR LES HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES DE L'ACANTHOSIS NIGRICANS

Dans le cadre chronologique de l'Acanthosis Nigricans congénital, l'hypothèse génétique est évoquée en premier lieu.

TOURAINE a beaucoup insisté sur cette théorie qui expliquerait, selon lui, tous les cas d'Acanthosis Nigricans isolés ou associés à divers états morbides.

Pour cet auteur, l'Acanthosis Nigricans est une des multiples manifestations morbides de ce qu'il appelle la "Polyplastose congénitale".

Cette maladie se transmettrait selon le mode dominant autosomique. Les cas sporadiques correspondraient à des mutations géniques.

Notre propos est simplement de rappeler cette théorie et non d'en discuter la valeur réelle.

"L'Acanthosis Nigricans fait partie d'un grand groupe de maladies pouvant être considéré comme une erreur de développement"(LUND).

La théorie endocrinienne de l'Acanthosis Nigricans doit être rappelée essentiellement à propos de l'Acanthosis Nigricans juvénile.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un dérèglement hypophysaire ou thalamique dans ce cadre chronologique de l'Acanthosis Nigricans. En effet, quelques faits témoignent d'un tel dérèglement : l'âge d'apparition pubertaire (43), la place occupée par les manifestations hypophysaires et thalamiques dans ce groupe des endocrinopathies associées à l'Acanthosis Nigricans juvénile, enfin la fréquence de l'obésité.

Mais cette théorie endocrinienne d'un dysfonctionnement hypothalamo-

...

hypophysaire reste actuellement purement hypothétique.

De plus, cette théorie n'explique pas pourquoi des dérèglements hypothalamo-hypophysaires identiques, tantôt sont associés à l'Acanthosis Nigricans, tantôt ne s'accompagnent pas d'Acanthosis Nigricans.

L'Acanthosis Nigricans tardif avec cancer viscéral associé peut être interprété selon la théorie mécano-sympathique de Darier.

Selon cette hypothèse, c'est l'irritation du système nerveux sympathique de la région coeliaque par une tumeur maligne gastrique qui déclencherait un Acanthosis Nigricans.

Dans le cadre de l'Acanthosis Nigricans tardif, cette théorie garde toute sa valeur.

Mais les autres cas d'Acanthosis Nigricans sont mal expliqués par cette hypothèse étio-pathogénique. Aucune cause locale d'irritation sympathique n'y est le plus souvent retrouvée.

D'autre part, tous les sujets atteints d'un cancer viscéral gastrique ne font pas nécessairement un Acanthosis Nigricans.

Au total, des théories étio-pathogéniques de l'Acanthosis Nigricans (trouble génétique, dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, irritation neuro-sympathique), aucune n'est tout à fait satisfaisante.

PRESENTATION DE L'OBSERVATION

Nous présentons l'observation d'une fillette de quatorze ans atteinte d'un syndrome complexe et rare, associant un nanisme, un Acanthosis Nigricans, un diabète sucré et une surdité de perception portant sur les fréquences élevées.

Les antécédents familiaux de cette fillette sont inconnus. De plus ses antécédents personnels jusqu'à l'âge de dix ans nous manquent totalement. Nous n'avons aucune notion sur les modalités de la grossesse et de l'accouchement. Nous ne connaissons ni son poids, ni sa taille à la naissance. Nous n'avons pu obtenir aucun renseignement relatif au mode de début et à l'évolution jusqu'à onze ans des signes présentés par cette fillette, à savoir : de l'Acanthosis Nigricans, du nanisme et du diabète sucré.

L'absence de renseignements sur la période néo-natale et infantile rend délicate l'interprétation de cette observation. Elle est due au fait que cette fillette a été abandonnée par ses parents et confiée aux soins des Services Sociaux de l'Etat.

L'histoire de cette fillette ne commence pour nous qu'à l'âge de onze ans, en 1963. Elle est admise dans un hôpital régional pour un coma acidocétosique. Les renseignements que nous possédons sur cette période sont malheureusement fragmentaires. Pour ce qui concerne le diabète sucré, nous ne savons pas si le coma acidocétosique en représentait le signe révélateur. Nous ne connaissons pas non plus les modalités du traitement, pendant ce coma et pendant les onze mois qui ont suivi. Par contre, quelques éléments cliniques d'importance nous sont parvenus. Dès cette époque, étaient notés un nanisme important (112 cm, soit - 4 DS/ - 5 DS, ou - 22 % par rapport à la taille d'un enfant de même âge chronologique : 11 ans), un certain degré d'obésité (24 kg 700, soit un excédent de 30 % par rapport à la taille) et une hépatomégalie.

...

Cette association a fait discuter la possibilité d'un syndrome de Mauriac. Nous manquons d'informations sur cette période pour pouvoir a posteriori formuler un jugement sur cette hypothèse.

De juin 1963 à juillet 1964, l'enfant a été hospitalisée à Roscoff pour son diabète sucré. Au début du traitement par l'insuline ordinaire associée à l'insuline retard RdA Novo, le diabète a été difficile à contrôler. L'acétonurie était persistante. La mise à un traitement par l'insuline ordinaire associée à l'insuline protamine zinc a permis d'obtenir un bon équilibre du diabète, comme le montre l'extrait du tableau de surveillance ci-dessous.

DATES	HEURES	GLYCOSURIE	ACETONURIE	IO u/24h	IPZ u/24h	BOISSONS 1/24 h	DIURESE 1/24 h	POIDS kg
3/7/64	4	+	+					
	8	+	+					
	12	+	+					
	16	+	+	22	29	2,200	2,800	32,100
	20	+	0					
	24	+	0					
5/7/64	4	++	0					
	8	+	0					
	12	+	0					
	16	+	0	22	29	1,750	1,400	
	20	+	0					
	24	++	traces					
7/7/64	4	++	0					
	8	0	0					
	12	++	0					
	16	+	0	22	29	2,250	2,200	31,800
	20	++	0					
	24	++	0					
8/7/64	4	++	0					
	8	+	0					
	12	++	0					
	16	+	0	22	30	1,250	1,500	32
	20	++	0					
	24	++	0					
9/7/64	4	+	0					
	8	+	0					
	12	0	0					
	16	+	0	24	30	2,150	2,230	32,100
	20	+	0					
	24	++	0					
23/7/64	4	+	0					
	8	0	0					
	12	+	0					
	16	+	0	24	33	1,300	1,250	32,800
	20	++	0					
	24	+	0					
5/8/64	4	++	0					
	8	0	0					
	12	0	0					
	16	+	0	26	35	0,900	0,750	32,520
	20	++	0					
	24	+	0					
6/8/64	4	0	0					
	8							
	12							
	16			26	35	2,150	0,920	32,350
	20							

La glycosurie de 24 heures est notée à deux reprises :

7-7-64 76,8 g/l, soit 170 g/24 h.

6-8-64 52,4 g/24 h.

Les cycles glycémiques montrent des variations nycthémérales de la glycémie entre 1 g et 4,5 g (par la méthode de la glucose oxydase). En voici les résultats détaillés en grammes par litre :

8-7-64	9 h	12 h	16 h	20 h	9 h
	2,15 g	3,30 g	4 g	3,10 g	1,44 g
23-7-64	9 h	12 h	16 h	20 h	9 h
	3 g	2,63 g	3,20 g	4,55 g	3,10 g
5-8-64	9 h	12 h	16 h	20 h	9 h
	1,06 g	3 g	3,30 g	3,5 g	1,12 g

La glycosurie fractionnée donnait les résultats suivants :

6-8-64

8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	4 h	8 h	TOTAL
70ml:	78 ml:	310ml:	220 ml :	120 ml :	120 ml		918 ml
10,2g/l :	43,2 g/l:	87 g/l:	91,2 g/l:	10,4 g/l:	1,3 g/l		52,4g/24 h
0,714g :	3,36 g :	26,9g:	20,06 g :	1,24 g :	0,15 g		

Pendant cette période, le nanisme a été suivi par de simples mensurations répétées. Un certain rattrapage a été noté puisque l'enfant a gagné 8 cm en 11 mois :

juin 63	112 cm	24,700 kg
mai 64	120 cm	31,600 kg

Mais elle est restée tout de même dans la quatrième déviation standard au-dessous de la normale.

Pendant cette période, disparition de l'hépatomégalie.

Lors du séjour à Roscoff, il a été mentionné que la peau était de coloration brun sale, surtout au cou.

...

Par la suite, la fillette a été hospitalisée aux Enfants-Malades dans le service du Professeur ROYER, pour un syndrome complexe comportant l'association d'un diabète sucré, d'un nanisme et d'une dermatose.

Nous présentons ici les documents relatifs aux caractères cliniques du nanisme, au diagnostic clinique et histologique de la dermatose qui s'est révélée être un Acanthosis Nigricans. Nous donnerons ensuite les résultats des examens biologiques qui ont été pratiqués. Les uns entrent dans le cadre de la recherche étiologique du nanisme. Les autres sont des examens de surveillance et d'étude du diabète sucré.

Les caractères cliniques du nanisme ont pu être précisés à l'occasion des diverses hospitalisations.

Il s'agit d'un nanisme sévère comme le montrent les chiffres staturo-pondéraux suivants :

- à 11 ans et demi	112 cm	24,700 kg
- à 12 ans et demi	120 cm	32,100 kg
- à 13 ans et demi	125 cm	32,500 kg
- à 14 ans et demi	130 cm	39 kg

Nous reportons ces chiffres sur une courbe.

L'enfant est restée dans la quatrième déviation standard au-dessous de la normale.

En considérant ces chiffres, on peut constater que le rythme de croissance de cette fillette a été normal pour son âge chronologique. De même, son âge osseux est resté en rapport avec son âge chronologique. La puberté s'est développée normalement. Les critères de surveillance du développement pubertaire ont été notés comme suit :

- à 12 ans M_2 Po
- à 13 ans M_2 P1
- à 14 ans M_3 P_3 A_1

La morphologie générale de l'enfant ne s'est pas modifiée au cours de ces quatre années de surveillance.

...

Il persiste toujours un certain degré d'obésité par rapport à la taille. La fillette apparaît assez trapue, avec un galbe d'épaule fortement musclé et arrondi.

Les mains sont un peu larges et les doigts courts.

L'abdomen est proéminent et il existe un important pannicule adipeux autour de l'ombilic, aux fesses et aux cuisses.

Le visage est poupin, les yeux sont à peine bridés et clairs, le nez a une racine un peu large et peu saillante. Les joues sont pleines. Le massif facial est un peu trop en avant du plan frontal d'où un aspect un peu simiesque de profil. Les contours du visage sont assez fermement dessinés.

L'examen général est normal. Le foie et la rate sont normaux. La tension artérielle est normale.

Quant aux anomalies cutanées, elles ont été considérées au début comme consécutives à l'ensoleillement et à une mauvaise hygiène. Par la suite, elles ont été étudiées par un dermatologiste, le Docteur PRINGUET, qui a posé le diagnostic d'Acanthosis Nigricans, ce qu'a confirmé l'examen histologique.

Nous ferons ici une brève description clinique des lésions cutanées chez notre fillette.

Cette fillette a des cheveux blonds (blonds or à certains endroits, blonds châtains à d'autres endroits). Au visage et aux membres, sa peau apparaît simplement comme un peu ensoleillée, un peu bistre. Par contre, au cou et au thorax, à l'abdomen, aux plis inguinaux et aux lombes, la coloration de la peau est nettement plus foncée, plus bronzée. La limite entre la zone saine et la zone pathologique est nettement visible à l'angle des maxillaires inférieurs que l'Acanthosis Nigricans recouvre. Dans les autres régions, la limite des zones pathologiques est beaucoup moins tranchée, moins linéaire.

En plus de sa couleur pigmentée, la peau des zones pathologiques apparaît grossièrement quadrillée et sèche.

...

La description histologique de la dermatose a été faite par le Docteur HABIB. Le prélèvement cutané a été fait au thorax sur la ligne axillaire antérieure gauche. Le fragment de peau examiné présente des modifications très importantes de l'épiderme qui est très hypertrophié, envoyant des prolongements entre les papilles du derme. Cette hyperpapillomatose est le fait d'une hyperplasie considérable du corps muqueux de Malpighi (hyperacanthose). Ajoutons qu'il existe une hyperkératose et également une hyperpigmentation très anormale de la basale. En conclusion, cet aspect est typique d'un Acanthosis Nigricans.

L'examen de la muqueuse buccale, des gencives et de la langue a été normal.

Notons qu'au cours des trois années de surveillance, de 1964 à 1966, l'Acanthosis Nigricans ne s'est pas modifié, ni dans son étendue, ni dans son intensité.

Parmi les examens complémentaires, nous signalerons tout d'abord que la recherche d'un cancer viscéral a été négative. Les radiographies gastriques et pulmonaires ont été normales. D'autre part, le groupe sanguin est à rhésus négatif. La numération globulaire et formule sanguine est normale. Le fer sérique est à 86 microgrammes pour cent ml.

L'étude biologique du diabète sucré a comporté des examens complémentaires de surveillance habituels et des dosages d'exploration, notamment un dosage de l'insuline plasmatique et une épreuve à la Tolbutamide.

Nous communiquons ici un extrait du tableau de surveillance du diabète sucré ainsi que des cycles glycémiques, des glycosuries de 24 heures et des glycosuries fractionnées faits en 1965.

...

DATES	HEURES	GLYCOSURIE	ACETONURIE	IO u/24h	IPZ u/24h	BOISSONS 1/24h	DIURESE 1/24h	POIDS Kg
10/6/65	8	++	0	25	25	1,5	2,6	31
	12	+	traces					
	16	+	traces					
	20	++	0					
15/6/65	8	traces	0	25	25	2	1,9	32,5
	12	traces	0					
	16	traces	0					
	20	traces	0					
18/7/65	8	+	0	45	45	0,950	0,500	34,800
	12	0	0					
	16	traces	0					
	20	traces	traces					
21/7/65	8	0	0	45	45	2,600	1,800	
	12	traces	0					
	16	traces	traces					
	20	traces	traces					

Glycosurie fractionnée

15-6-65

8 h	12 h	16 h	20 h
25,ml	18 ml	550 ml	1100 ml
2,20g/l	20,6g/l	61 g/l	51 g/l
0,055 g	0,366 k	33,5 g	56 g

Glycosurie de 24 heures

15/6/65 90 g

Cycle glycémique

17/6/65

9 h	12 h	16 h	20 h	9 h
3,10 g/l	2,18 g/l	4,70 g/l	5,20 g/l	3,75 g/l

Comme on peut le constater, le contrôle du diabète sucré n'a pas pu être tout à fait satisfaisant au cours de cette hospitalisation puisque, avec

...

une dose totale de 90 unités d'insuline (45 unités d'insuline ordinaire + 45 unités d'insuline retard), il persistait certains jours des traces d'acétone dans les urines, la diurèse montait à 1,800 l et la glycosurie de 24 heures restait à 90 g.

L'enfant est sortie de l'hôpital avec 45 unités d'insuline ordinaire et 50 unités d'insuline protamine zinc.

Quelques jours après sa sortie, elle a fait des malaises hypoglycémiques. Puis, pendant quelques mois jusqu'en décembre 1965, aucun incident clinique n'est noté. En décembre 1965, elle a été hospitalisée dans un hôpital régional pour un accident hyperglycémique dont nous ne connaissons pas le mécanisme. Ensuite, le contrôle du diabète sucré semble avoir été bon avec 30 unités d'insuline ordinaire et 45 unités d'insuline protamine zinc.

En juillet 1966, à 14 ans et demi, l'enfant a été hospitalisée pour un réajustement insulinique et pour de nouveaux examens, notamment un dosage de l'insuline plasmatique.

Nous présentons ici un extrait du tableau de surveillance du diabète pendant cette période:

DATES	HEURES	GLYCOSURIE	ACETONURIE	IO u/24h	IPZ u/24h	BOISSONS l/24 h	DIURESE l/24 h	POIDS kg
28/7/66	8	traces	0	30	45	0,900	0,800	39,200
	12	+	0					
	16	traces	0					
	20	+	0					
14/7/66	8	traces	0	30	45	2,400	2,750	39,500
	12		0					
	16	traces	0					
	20	+	0					

D'autres examens de routine ont été faits, notamment une glycosurie fractionnée et un cycle glycémique.

...

Glycosurie fractionnée

28-6-66

12 h	16 h	20 h	8 h
90 ml	28 ml	150 ml	330 ml
12,5 g/l	6,25 g/l	34 g/l	2,76 g/l
1,2 g	0,2 g	5,2 g	0,9 g

Glycosurie de 24 heures : 7,4 g

Glycosurie de 24 heures

15-7-66 140 g (62 g/l, diurèse de 2,750 l)

Glycosurie de 24 heures

16-7-66 64 g (64,4 g/l, diurèse de 1 l).

DATES	HEURES	GLYCOSURIE	ACETONURIE	IO u/24h	IPZ u/24h	BOISSONS l/24 h	DIURESE l/24 h	POIDS kg
19/7/66	8	traces	0					
	12	+	traces					
	16	+		30	45	2,500	3	39,750
	20	+	0					
20/7/66	8	0	0					
	12		0					
	16	+		30	40	1	2,100	40,550
	20	+	0					

Cycle glycémique

28-6-66 (glucose oxydase)

9 h	12 h	16 h	20 h	9 h
1,43 g/l	2,8 g/l	1,80 g/l	3,75 g/l	3,45 g/l

Le contrôle acido-basique est bon comme le montre l'ionogramme sanguin du 11/7/66 :

∠ corrigé - 0°56
Na 139 mEq/l RA 23 mEq/l
K 4,3 mEq/l Protides 83 g/l
Cl 98 mEq/l Urée 0,27 g/l

...

Une épreuve à la tolbutamide a été faite et l'insulinémie a été dosée pendant cette épreuve, le 13/7/66 :

0 min.	2,20 g/l	60 min.	2,80 g/l
16 min.	2,56 g/l	120 min.	2,80 g/l
30 min.	2,68 g/l	130 min.	2,62 g/l

Dans le cadre de l'étude biologique du nanisme, divers examens ont été pratiqués. Nous en rapportons ici les résultats.

L'exploration thyroïdienne a été faite en premier lieu. Il n'existait pas de signes cliniques francs d'hypothyroïdie. La peau n'était pas celle d'un myroedémateux. Les cheveux n'étaient pas ternes. Il n'existait ni hypothermie, ni frilosité. Cependant, l'existence d'un retard mental modéré et d'une certaine lenteur de la parole et du geste ont pu faire évoquer une insuffisance thyroïdienne. La thyroïde était normale à la palpation.

Le taux du cholestérol à 2,70 g/l doit être interprété avec prudence. Il n'est pas spécialement élevé, mais il l'est légèrement tout de même, si l'on considère le taux de 2,50 g/l comme limite supérieure de la normale.

La fixation thyroïdienne d'iode 132 a donné les résultats suivants

2ème heure	4ème heure	6ème heure
15 %	23 %	30 %

La sécrétion thyroïdienne a été étudiée dans les conditions dites basales et après une stimulation prolongée par la thyréostimuline. Une injection quotidienne de 100 unités Heyl-Laqueur de thyréostimuline a été faite sept jours de suite.

L'iode plasmatique total et l'iode plasmatique hormonal ont été dosés avant le test, au sixième jour du test et à la fin, quatre heures après la dernière injection de thyréostimuline.

Le dosage de l'iode a été fait au moyen de l'analyse par radioactivation selon la technique de COMAR, RIVIERE et KELLERSOHN.

...

	IODE PLASMATIQUE LIE AUX PROTEINES P B I (en microgrammes/100 ml)		IODE PLASMATIQUE "HORMONAL" ou "THYROXINIEN" (en microgrammes/100 ml)	
	ENFANT NORMAL (8 à 15 ans)	MALADE (14 ans et demi)	ENFANT NORMAL (5 à 15 ans)	MALADE (14 ans et demi)
AVANT TSH	6,4 ± 0,22	6,1 (-1 DS)	5,02 ± 0,95	2,9 (-3 DS)
SOUS TSH (6e inject.)	Δ = + 7 ± 1,2	10,5 Δ = + 4,4 (- 3 DS)		8,3 Δ = + 5,4
APRES TSH	Δ = + 7 + 1,2	9 Δ = + 2,9 (-3 DS)		6,9 Δ = + 4

Les excrétions surrénaliennes ont été normales aux divers examens comme le montrent les résultats suivants :

17 cétostéroïdes urinaires (ZILBERMANN)	2,95 mg/l	5,30 mg/24 h (normale : 3 mg/24 h)
17 hydroxycorticoïdes urinaires (PORTER et SILBER)	0,7 mg/l	1,2 mg/24 h

La réponse surrénalienne à l'ACTH a été également considérée comme normale. Elle a été mesurée par des injections répétées de cortrophines retard. Ont été injectées 140 unités par jour pendant six jours, 280 unités en deux injections le septième jour, 140 unités le huitième jour.

Les excrétions urinaires des 17 cétostéroïdes, des 17 hydroxycorticoïdes et du prégnane triol ont été mesurées avant l'épreuve et le troisième et le huitième jour de l'épreuve.

METABOLITES EXCRETES:	AVANT ACTH		SOUS ACTH (3e jour)		SOUS ACTH (8e jour)	
	mg/l	mg/24 h	mg/l	mg/24 h	mg/l	mg/24 h
17 cétostéroïdes (ZILBERMANN)	6,55	7,20	4,20	13,20	4,40	20,2
17 hydroxystéroïdes (PORTER - SILBER)	1,35	1,50	3,30	10,25	3,60	16,55
Prégane-triol (HENRY et THEVENET)	0,1		0,1		0,1	

...

Quant aux 17 hydroxystéroïdes plasmatiques, ils se sont également élevés sous ACTH d'une façon significative, passant de 22 gammas pour cent ml, le premier jour, à 66 gammas pour cent ml le huitième jour de l'épreuve à la cortrophine-retard.

L'élévation modérée des 17 cétostéroïdes de 24 heures (5,30 mg en 1964 et 7,20 mg à 13 ans et demi) a été considérée comme normale chez cette fillette diabétique.

Quant à l'origine hypophysaire du nanisme, elle a été également évoquée pour le principe, cette hypothèse ne venant pas au premier plan chez une fillette ayant présenté une puberté normale à 12 ans.

La fonction corticotrope hypophysaire semble normale. L'excrétion urinaire de base des 17 hydroxycorticoïdes et des 17 cétostéroïdes est normale. Il n'a pas été recherché d'opsiurie ni fait de test à la Métopirone.

La fonction gonadotrope sera à surveiller, le taux des FSH urinaires est resté inférieur à 3 unités souris à 15 ans.

La fonction somatotrope n'a pas été étudiée.

L'exploration du métabolisme phosphocalcique s'est bornée aux dosages du phosphore, du calcium et des phosphatases alcalines dans le sang, et à la mesure d'une calciurie de 24 heures.

La calcémie était à 96 mg/l, la phosphorémie à 47 mg/l, les phosphatases alcalines à 10 unités Bodanski.

La calciurie de 24 heures a été notée à 6 mg/kg/24 h à un seul dosage.

A propos de cette brève enquête sur le métabolisme phosphocalcique, nous noterons que les radiographies osseuses n'ont pas montré d'anomalies de l'ossification ni de la calcification.

Nous citerons, pour terminer, les résultats d'examens complémentaires divers.

LIPIDES TOTAUX : 5,65 g/l.

PROTIDES TOTAUX : 63 g/l.

...

ETUDE DU FONCTIONNEMENT HEPATIQUE :

Fonction biliaire normale : bilirubine directe 0, bilirubine indirecte 4 mg/l, cholestérol total 2,70 g/l, cholestérol estérifié 1,55 mg/l. Temps de Quick 53 %.

Pas d'inflammation "hépatique" : thymol 2 unités Vernes, Hanger nétatif.

Nous signalerons enfin que la répartition chromatinienne est normale et de type féminin.

Il n'existe pas d'anomalies encéphalographiques.

Plus importante à rappeler est une surdité bilatérale de perception pour les fréquences élevées (8.192) et pour laquelle nous n'avons pas d'interprétation pathogénique.

Au total, nous sommes donc en présence d'une fillette de 14 ans qui a un diabète sucré modéré insulino-sensible, un nanisme sévère, un développement pubertaire normal, un Acanthosis Nigricans et une atteinte de l'audition localisée aux fréquences élevées.

REVUE DE LA LITTERATURE

SUR L'ASSOCIATION

"ACANTHOSIS NIGRICANS ET DIABETE SUCRE

L'observation que nous avons rapportée ci-dessus nous a incité à reprendre certains documents publiés dans la littérature. Nous avons volontairement limité notre enquête aux cas comportant l'association d'un Acanthosis Nigricans à un diabète sucré. Dans certains cas, la preuve absolue du diabète n'a pas été rapportée. Dans d'autres, la diabète sucré est patent, soit fruste , soit au premier plan des préoccupations thérapeutiques à cause de son caractère insulino-résistant.

*****

L'association d'un Acanthosis Nigricans et d'un diabète sucré est souvent enrichie d'une troisième composante telle qu'une obésité, une lipo-atrophie, un nanisme ou une endocrinopathie.

Nous avons classé les documents retrouvés dans la littérature en fonction de cette troisième composante qui représente l'élément variable en regard de l'association DS + AN qui réalise le dénominateur commun de toutes ces observations.

Nous les présenterons donc sous plusieurs rubriques :

1) - Obésité + diabète sucré + Acanthosis Nigricans.
2) - Lipo-atrophie + diabète sucré + Acanthosis Nigricans.
3) - Retard statural + diabète sucré + Acanthosis Nigricans.
4) - Endocrinopathie + diabète sucré + Acanthosis Nigricans.

Nous présenterons enfin trois observations de diabète sucré insulino-résistant associé à un Acanthosis Nigricans.

Cette classification des faits nous a paru rendre leur discussion plus commode.

*

* *

...

O B S E R V A T I O N S

RELATANT L'ASSOCIATION

ACANTHOSIS NIGRICANS + DIABETE SUCRE

+ OBESITE

---

1) - Résumés d'observations.

2) - Commentaires.

Dans un premier groupe de faits, l'Acanthosis Nigricans avec diabète sucré s'associe à l'obésité.

Résumé des observations de la littérature

OBS. 1 -

Une jeune femme de trente et un ans, vue par WINKELMANN (43), pèse 132 kg pour 1,76 m. L'obésité s'est installée à 26 ans. Vers 30 ans a été remarquée une pigmentation cutanée du cou et des aisselles. La biopsie de peau a permis d'établir le diagnostic d'Acanthosis Nigricans. Vers 34 ans est apparu un diabète sucré qui a été traité par 80 unités d'insuline NPH par 24 heures. En même temps s'est installée une hypertension artérielle avec céphalée et amaurose. La suite de l'évolution n'est pas connue.

OBS. 2 -

Une jeune femme de 30 ans, examinée par WINKELMANN (43), consulte pour une obésité et une aménorrhée. Elle pèse 93 kg pour 1,63 m. De 14 à 19 ans, ses règles ont été normales. A 19 ans sont apparues une aménorrhée intermittente puis complète, une obésité à développement rapide et une hyperpilosité du visage. A 23 ans, la peau s'est modifiée, d'abord seulement à la face dorsale des mains et des cuisses, puis également au cou, au thorax et dans le dos.La dermatose semble avoir atteint son maximum d'étendue et d'intensité vers 30 ans. Elle ne semble pas s'être modifiée par la suite. A 39 ans, un diabète sucré s'est brusquement manifesté par une sécheresse de la bouche, une polydipsie et une polyurie. Le traitement a associé un régime à 1.200 calories/24 h, et de l'insuline (24 unités d'insuline ordinaire et 10 unités d'insuline protamine zinc/24h). Le poids a rapidement et fortement diminué, si bien qu'un an plus tard, à 40 ans, la patiente pèse 20 kg de moins (73 kg pour 1,63 m).

Les années suivantes, le diabète ne semble pas s'être amélioré sur le plan biologique puisque, à 47 ans, le traitement était poursuivi, semble-t-il, sans interruption depuis le début, à la dose de 25 unités d'insuline NPH par 24 heures et que la glycémie était notée une fois à 2,17 g/l

...

(à jeun ?). Les lésions dermatologiques restaient inchangées.

OBS. 3 -

BETTLEY (6) a décrit l'observation d'un homme de 28 ans associant une maladie de Cushing avec obésité, un diabète sucré et un Acanthosis Nigricans.

A 22 ans, une obésité s'est développée progressivement. A 24 ans sont constatés un épaississement et une hyperpigmentation de la peau. Ces modifications cutanées ont débuté dans les régions sus-claviculaires. Plus tard, elles se sont étendues aux aisselles, aux flancs, au dos des poignets, des doigts et des mains, aux coudes, aux plis inguinaux et dans les régions sternale et interscapulaire. Dans la série des troubles cushingiens, on relève des vergetures et une ostéoporose généralisée. Un diabète sucré est marqué par une glycosurie permanente dans les urines et par une courbe d'hyperglycémie provoquée typique. L'injection d'insuline est sans effet sur ce diabète sucré.

OBS. 4 -

SHELDON et CURTIS (37) ont rapporté l'observation d'un garçon de 14 ans, décrivant l'association d'une obésité importante, d'un acanthosis nigricans, d'une hypotrophie testiculaire (absence de cellules de Leydig, aspermatogénie) avec insuffisance du développement des caractères sexuels secondaires et diabète sucré.

Brefs commentaires sur ces observations

1) - Etude des variations corrélatives de l'Acanthosis Nigricans et de l'obésité.

A propos de ces observations, on peut évoquer l'hypothèse de CURTH du pseudo-Acanthosis Nigricans selon laquelle la lésion dermatologique serait une sorte de transformation mécanique consécutive à l'obésité.

Dans les quatre observations résumées, l'Acanthosis Nigricans est survenu chez des sujets obèses.

L'obésité est le signe initial, puis l'Acanthosis Nigricans survient,

...

quatre ans plus tard, dans les observations 1 et 2, deux ans plus tard dans l'observation 3, six mois, semble-t-il, dans l'observation 4.

Dans la première observation, l'obésité et l'Acanthosis Nigricans persistent inchangés.

Dans la deuxième observation, l'obésité importante fait envisager l'hypothèse d'un dérèglement hypothalamo-hypophysaire.

2) - Sur le type de diabète sucré.

Le diabète sucré dans les observations 1 et 2 semble avoir les caractères habituels du diabète gras de l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. Il est apparu chez des sujets obèses depuis plusieurs années. Il semble être de gravité moyenne.

Dans l'observation 3, le diabète sucré a les caractères habituels que prend ce trouble lorsqu'il est associé à une maladie de Cushing.

Dans l'observation 4, le diabète sucré semble plus difficile à interpréter.

Dans ce groupe de faits, il n'existe aucune relation évidente entre l'Acanthosis Nigricans et le diabète sucré.

Remarquons simplement que l'Acanthosis Nigricans est antérieur au diabète sucré.

Remarquons également qu'à côté de ces observations Acanthosis Nigricans + Diabète sucré + Obésité, on a décrit des cas d'obésité avec Acanthosis Nigricans sans diabète sucré (11).

*

* *

...

GROUPE D'OBSERVATIONS COMPORTANT L'ASSOCIATION D'UNE LIPOATROPHIE GENERALISEE DIABETOGENE D'UN ACANTHOSIS NIGRICANS ET D'UN DIABETE SUCRE

1) - Rappels généraux sur la lipoatrophie généralisée.

2) - Résumés de quatre observations.

...

Rappel des caractères généraux de la lipoatrophie généralisée diabétogène

La revue de la littérature nous a permis de grouper également quelques documents comportant l'association d'une lipoatrophie généralisée, d'un Acanthosis Nigricans et d'un diabète sucré. Nous avons ajouté à ce groupe quelques documents décrivant une lipoatrophie généralisée associée à un Acanthosis, mais sans diabète sucré. Certains ne comportent pas de diabète sucré. Nous nous expliquerons au passage sur ce point.

Ces faits sont de connaissance récente, aussi nous a-t-il paru nécessaire de faire précéder leur présentation d'un rappel sur les principaux signes cliniques, biologiques et évolutifs de la lipoatrophie généralisée diabétogène.

La lipoatrophie diabétogène a été décrite par SEIP et par LAURENCE en 1946. Quelques travaux récents lui ont été consacrés (BRUBACKER (8), MARCUS (26), REED (30), SALTIEL (33)). Elle a été décrite jusqu'à ce jour dans environ trente observations dont près d'une dizaine comportent un Acanthosis Nigricans associé.

Le début clinique est très précoce. On remarque à la naissance une hypertrichose, dès les premières semaines un aspect décharné, dès les premiers mois une avance staturale ou une hépatomégalie. Le plus souvent, il se situe dans la période néonatale et avant cinq ans. Il est encore fréquent entre cinq et dix ans, il est plus rare entre dix et quinze ans, et après quinze ans. Ce début clinique est quelquefois marqué par des signes d'inflammation sous-cutanée.

L'absence congénitale de l'ensemble du pannicule adipeux est le signe le plus constant et le plus précoce. Elle semble se généraliser en un mois à deux ans. Elle est prise au début pour une cachexie extrême, pour une hypertrophie musculaire, mais rapidement elle est diagnostiquée : la peau est directement appliquée sur les muscles et sur les os, d'où l'aspect décharné de l'enfant, très frappant, surtout au visage.

Une hypertrophie musculaire est quelquefois notée.

L'avance staturale est également un signe fréquent et précoce. Elle est constatée souvent dans les premiers mois de la vie et elle se maintient pendant toute l'enfance. Elle suit ou accompagne une lipoatrophie, elle ne la précède jamais. Elle disparaît vers la période pubertaire. La vitesse de croissance, jusque là augmentée, diminue et s'annule si bien qu'à l'âge adulte la taille définitive est normale. L'avance staturale pendant l'enfance s'accompagne d'une avance de la maturation osseuse.

L'hépatomégalie est constante et également précoce. Elle s'accompagne parfois d'une splénomégalie, mais elle est le plus souvent isolée.

Parfois une visibilité anormale des veines thoraciques sous-cutanées est notée.

Les signes dermatologiques sont habituels dans cette maladie. L'hyperpigmentation cutanée est très fréquente de même que l'hypertrichose. Un Acanthosis Nigricans a été constaté dans une proportion importante des cas (qui serait de 100 % pour certains auteurs).

Parmi les signes biologiques, l'hyperlipémie est précoce, constante et importante, portant essentiellement sur les triglycérides. Le diabète sucré est une manifestation retardée. Dans l'enfance, ou bien il manque ou bien il est fruste. C'est seulement vers l'âge de la puberté, lorsque la croissance est terminée, qu'il apparaît. Dans l'adolescence et à l'âge adulte, il devient très fréquent. La glycémie et la glycosurie peuvent atteindre des taux très élevés. La cétose est discrète ou absente. L'insulino-résistance est fréquente. A noter également une élévation fréquente et importante parfois du métabolisme de base, sans signes cliniques ni biologiques d'hyperthyroïdie.

Le diabète sucré consécutif à la lipoatrophie généralisée peut se compliquer de lésions vasculaires dégénératives (rétinopathie, neuropathies, néphropathies).

La pathogénie du diabète sucré lipoatrophique a fait l'objet de travaux récents qui ont tenté d'élucider le mécanisme d'apparition de

...

l'hyperglycémie, de l'absence de tissu adipeux, de l'hyperlipémie, de la discrétion de l'acidocétose, de l'augmentation du métabolisme de base (SALTIEL) (3

Histologiquement, le tissu cellulaire sous-cutané est totalement dépourvu d'adipocytes matures. Il contient quelques éléments cellulaires contenant de fines granulations lipidiques et qui sont différents des adipocytes immatures.

Evolution :

Au total, la lipoatrophie généralisée évolue schématiquement en deux périodes. A un stade précoce (congénital ou infantile), elle est sans diabète sucré. A un stade tardif, elle s'accompagne d'un diabète sucré extériorisé.

OBS. 5 -

L'observation d'une lipoatrophie généralisée, d'un Acanthosis Nigricans et d'un diabète sucré associés, a été rapportée par BOUDIN et DE GENNES (7). Cette observation a été signalée dans la thèse de SALTIEL sur la lipoatrophie généralisée diabétogène.

Elle concerne une femme de 29 ans. A 14 ans sont apparues des difficultés scolaires liées à un manque d'attention et à un défaut de compréhension, puis des troubles neurologiques et peut-être à la même époque une émaciation du visage. De 17 à 20 ans se développe un amaigrissement de 15 kg avec appétit augmenté (qui semble correspondre à la diffusion de la lipoatrophie). A 20 ans apparaît un Acanthosis Nigricans. A 29 ans, le tableau de lipoatrophie généralisée avec diabète sucré est complet. Le foie est ferme, très hypertrophié, accompagné d'une splénomégalie. La lipémie est augmentée avec "Lipemia retinalis" au fond de l'oeil. A cette période apparaît un diabète sucré marqué par une glycémie entre 1,5 g/l et 5 g/l, par une glycosurie de 20 g à 60 g/24 h. L'injection intraveineuse d'insuline aux doses de 4, 12, 30 unités entraîne une faible hypoglycémie. L'ascension glycémique sous Glucagon est forte et prolongée. Une hyperinsulinémie a été constatée par le moyen d'un dosage immunologique.

...

Cette observation comporte l'ensemble des signes cliniques et biologiques de la lipoatrophie généralisée, avec diabète sucré associé. La lipoatrophie s'est développée de 17 à 20 ans. L'Acanthosis Nigricans est noté à 20 ans. Le diabète sucré est apparu neuf ans plus tard.

Trois observations ont été publiées par REED sous le titre "Congenital lipodystrophie diabetes with Acanthosis Nigricans". Deux d'entre elles décrivent un Acanthosis Nigricans et un diabète sucré.

OBS. 6 -

Le premier cas est celui d'un garçon noir que REED (30) a suivi de 6 à 16 ans.

A 6 ans, l'observateur insiste sur des signes qui accompagnent habituellement la lipoatrophie généralisée, à savoir : une accélération de la croissance et une hépatomégalie. L'examen histologique du foie par ponction-biopsie a révélé une cirrhose avec dégénérescence graisseuse. Mais l'absence de panicule adipeux n'est pas explicitement décrite dans ce document. A propos de l'état de la peau, l'observateur note à 6 ans un début d'Acahthosis Nigricans.

Biologiquement, à cet âge, les troubles du métabolisme hydrocarboné sont assez frustes. Ils sont marqués par une glycosurie permanente, une glycémie à jeun à 1,01 g/l et 0,82 g/l (méthode de dosage imprécisée), tandis que l'hyperglycémie provoquée est encore normale.

Par la suite, le tableau clinique se complète et le groupement d'une lipoatrophie généralisée, d'un Acanthosis Nigricans et d'un diabète sucré extériorisé est constitué.

La lipoatrophie généralisée semble indiscutable à 16 ans, mais l'absence d'examen histologique ne permet pas de l'affirmer absolument.

L'Acanthosis Nigricans paraît s'être accentué entre 6 ans et 13/14 ans. A 16 ans ensuite, l'observateur note que la densité de la dermatose a diminué depuis la fin de la croissance. Elle siège aux plis de flexion, aux aisselles, au cou, aux coudes et aux creux poplités.

...

Le diabète sucré s'est extériorisé entre six et treize ans. La glycosurie permanente du début s'est maintenue et la glycémie, normale ou un peu haute initialement, est devenue par la suite franchement pathologique à 2,40 g/l.

Sous 60 unités d'insuline NPH, la glycosurie est tombée à l'état de traces.

Dans le cadre des examens biologiques, nous remarquons que les lipides sont normaux. Lipides totaux : 5 g/l (normale entre 3,5 g/l et 8 g/l) Triglycérides : 2,08 g/l (normale entre 0 g/l et 2,5 g/l). Nous manquons de documents pour préciser si ce fait est fréquent dans le cadre de la lipoatrophie généralisée.

OBS. 7 -

Un garçon noir, frère du précédent, suivi par REED (30) de 2 à 7 ans, était atteint d'un syndrome associant une lipoatrophie généralisée probable, une hypertrophie musculaire, un Acanthosis Nigricans probable et un diabète sucré fruste.

OBS. 8 - (Observation de SCHWARTZ) (35)

Ce document comporte au complet les signes principaux de la lipoatrophie généralisée diabétogène.

Le diabète sucré y est analysé avec des techniques courantes et au moyen de méthodes de recherches que nous signalerons brièvement au passage.

L'Acanthosis Nigricans est probable.

A 4 mois, l'absence complète de pannicule adipeux est affirmée par l'examen clinique et radiologique du tissu sous-cutané. La grande taille du bébé est remarquée. A 19 mois sont notés, en plus des signes précédents, une avance de l'âge osseux, un hirsutisme des bras et des jambes, une pigmentation brune des creux axillaires et une hépatomégalie. Une biopsie du tissu cellulaire sous-cutané révèle une "diminution marquée" du tissu graisseux.

...

Une biopsie hépatique permet de découvrir une stéatose. A 6 ans, l'examen clinique de la peau permet de noter une hyperkératose et une hyperpigmentation, ainsi que de nombreux papilloses dans les aisselles. La croissance est accélérée. L'hépatomégalie est devenue énorme et conduit à une deuxième biopsie hépatique qui montre, cette fois, une cirrhose avec des amas de fibrose.

A 12 ans, une polyurodipsie fait découvrir un diabète sucré, tandis que le rythme de croissance se ralentit. A 15 ans, la peau est toujours fortement pigmentée dans les aisselles. Biologiquement, le diabète sucré avec des glycémies entre 0,75 g/l et 3,5 g/l (SOMOGYI-NELSON) et une glycosurie entre 0 et 4+, est d'intensité moyenne. Il a été traité par l'insuline NHP à la dose de 200 unités/24 h. La glycosurie initiale, de 15 à 43 g/24 h, a baissé sous traitement à moins de 5 g/24 h. L'acétonurie est nulle sous insuline, alors qu'elle était minime avant traitement.

Les troubles lipidiques sont nets à 14 ans. Lipides totaux 13,5 g/l, triglycérides 8 g/l.

L'auteur indique que l'enfant a été mis à un régime hypocalorique sans préciser la qualité du régime alimentaire. Il s'agissait peut-être en réalité d'un régime pauvre en graisses motivé par les troubles du métabolisme lipidique.

SALTIEL (33) a remarqué que la stéatose hépatique notée à 19 mois était peut-être consécutive à une hyperlipémie. Mais à cet âge, cette dernière n'a pas été recherchée.

Au total, la lipoatrophie généralisée est congénitale (notée à 4 mois); l'Acanthosis Nigricans est également congénital (remarqué à 19 mois). Le diabète sucré apparaît à la fin de la croissance, à 12 ans. C'est là un ordre d'apparition qui coïncide avec l'évolution classique de la lipoatrophie diabétogène.

Cette observation a été l'occasion pour l'auteur de faire pratiquer une étude du diabète sucré. L'activité insulinienne du plasma, évaluée par le moyen de techniques biologiques, a été trouvée élevée. Le taux de dégradation de l'insuline marquée par l'iode 131 s'est révélé diminué.

...

D'autre part, des épreuves fonctionnelles ont été faites. L'administration intraveineuse d'insuline a entraîné une baisse retardée de la glycocémie et des acides gras libres. Le taux de renouvellement des lipides totaux et du cholestérol, mesuré à l'aide de l'acétate à carbone 14, a été trouvé abaissé.

*

* *

...

GROUPE D'OBSERVATIONS COMPORTANT L'ASSOCIATION D'UNE LIPOATROPHIE GENERALISEE ET D'UN ACANTHOSIS NIGRICANS AVEC ETAT PRE-DIABETIQUE

D'autres observations comportent l'association d'une lipoatrophie généralisée, d'un Acanthosis Nigricans, sans diabète sucré.

Leur intérêt considérable nous a déterminé à les présenter ici. Le diabète sucré y manque, mais il peut peut-être y être considéré comme à l'état potentiel.

Les deux observations suivantes comportent l'association d'une lipoatrophie généralisée et d'un Acanthosis Nigricans chez de jeunes enfants suivis par BRUBACKER (8). Le diabète sucré manque dans ces documents. Mais, nous l'avons dit, ce trouble s'extériorise tard à l'adolescence, lorsqu'il est consécutif à une lipoatrophie. Nous nous sommes cru autorisé, de ce fait, à présenter ici ces cas.

Ces enfants sont frère et soeur. Leurs grands-parents sont cousins (au deuxième degré).

OBS. 9 -

Chez la fillette suivie de 4 ans à 10 ans par BRUBACKER (8), le diagnostic de lipoatrophie généralisée avec Acanthosis Nigricans a été évoqué au premier examen de l'enfant à l'âge de 4 ans. A 9 ans, ce diagnostic s'est confirmé. L'absence de panniculo adipeux est totale, le visage est très maigre. On retrouve les signes diniques accompagnateurs de la lipoatrophie généralisée, l'hépatomégalie, l'avance staturale avec avance de l'âge osseux. L'Acanthosis Nigricans siège sur la nuque, dans les aisselles, aux creux poplités, aux coudes, autour de l'ombilic. A ces endroits, la peau est hyperpigmentée et verruqueuse. La biopsie cutanée permet de conclure à un aspect compatible avec celui d'Acanthosis Nigricans ou de naevus épithélial.

...

L'auteur remarque que l'hyperpigmentation et l'aspect verruqueux des plis cutanés lui paraissent avoir notablement diminué de 4 ans à 9 ans.

Biologiquement, la lipémie est à la limite supérieure de la normale, à 9,60 g/l. Le diabète sucré est discutable. Il est peut-être en voie d'extériorisation, puisque l'observateur note une glycosurie à deux reprises, une hyperglycémie provoquée normale au début, mais ultérieurement de type diabétique.

OBS. 10 -

Chez le garçon, frère de la fillette, suivi de 8 mois à 7 ans par BRUBACKER (8), le diagnostic a été évoqué à 8 mois. L'auteur note un visage desséché, une hépatomégalie débordant le rebord costal de quatre travers de doigt, une hypertrophie pénienne, et une accentuation des mollets. A 5 ans, la symptomatologie devient plus complète. On relève l'aspect décharné de l'enfant, l'avance staturale et l'avance de la maturation osseuse, et des lésions cutanées compatibles avec le diagnostic d'Acanthosis Nigricans. La peau est hypertrophique, veloutée et pigmentée dans les aisselles. Les ailes du nez, la commissure des lèvres, les plis rétro-auriculaires, l'ombilic, la région péri-anale, sont atteints. Les plis palmo-plantaires sont pigmentés (chez les deux enfants).

Ici, le diabète sucré manque. Une glycosurie a été trouvée deux fois, non retrouvée à d'autres recherches.

Au total, dans ces observations, est décrit un syndrome probablement congénital associant une lipoatrophie généralisée probable (non confirmée par un examen histologique du tissu cellulaire sous-cutané) et un Acanthosis Nigricans, et un état probablement pré-diabétique.

OBS. 11 -

Une observation de REED (30) comporte une lipoatrophie généralisée congénitale, un Acanthosis Nigricans congénital confirmés par un contrôle histologique. Le diabète sucré manque dans ce document.

...

On retrouve, chez cette fillette de treize ans, certains signes accompagnateurs de la lipoatrophie généralisée, tels que l'hépatomégalie, l'hirsutisme, l'hypertrophie clitoridienne. Mais les renseignements d'importance manquent, notamment le rythme de croissance. De plus, les lipides sanguins sont normaux.

OBS. 12 -

Cette observation a fait l'objet de deux publications complémentaires, de FONTAN (12) et de GOMART (18). Elle a été analysée dans la thèse de SALTIEL (33).

FONTAN décrit avec précision une lipoatrophie généralisée associée à des hypertrophies musculaires :

"Dès 14 mois, les parents ont remarqué un diamètre anormal des mollets, des cuisses et des avant-bras. A 8 ans, la lipoatrophie généralisée et l'hypertrophie musculaire sont évidentes. Le pannicule adipeux est totalement absent, le visage est émacié. L'hypertrophie musculaire n'intéresse pas tous les territoires. Elle est importante à la ceinture scapulaire (deltoïde surtout), aux triceps brachiaux, aux pectoraux, aux grands dorsaux, aux vastes externes, aux mollets et au sphincter anal. Elle intéresse modérément les muscles fessiers. Elle épargne les muscles de la face, du cou et de la paroi abdominale, qui sont normaux".

Ce document mentionne les signes associés habituels de la lipoatrophie généralisée, une hépatomégalie importante, une hypertrophie clitoridienne, un hirsutisme duveteux. Notons au passage un élément séméiologique important : c'est l'absence d'avance staturale nette (à 8 ans, taille 1 m 31 + 2 DS, poids 28,8 kg, normal pour la taille).

GOMART signale, en outre, à propos de ce cas : "A 8 ans et demi, la peau est souple, sauf sous les bras et aux fesses, où elle est ichtyosique".

Au total, dans ce document, la lipoatrophie généralisée est probable (mais pas d'examen histologique du tissu cellulaire sous-cutané).

L'Acanthosis Nigricans est possible, mais non certain.

On connaît le caractère fruste de cette dermatose qui peut rester longtemps méconnue si elle n'est pas recherchée de principe à son début.

*

* *

DEUX OBSERVATIONS

D'UN ACANTHOSIS NIGRICANS

AVEC DIABETE SUCRE ET NANISME

Nous avons isolé les observations de MIESCHER (27) sur le cas d'un frère et d'une soeur respectivement âgés de 21 et 19 ans.

Elles associent un retard statural et mental, un diabète sucré et un Acanthosis Nigricans.

Leur caractère familial doit être souligné. Le père est porteur d'un Acanthosis Nigricans. Les autres enfants de la famille sont normaux.

OBS. 13 et 14 -

L'histoire de la dermatose est à peu près la même chez les deux enfants. Dès la naissance ont été constatées des anomalies de la texture et de la couleur de la peau, au cou, au thorax, dans les aisselles, aux plis inguinaux et la région génito-crurale. En même temps était remarquée une pilosité noire du tronc.

Les altérations cutanées ont augmenté ensuite d'intensité de manière progressive et se sont étendues peu à peu au visage et à l'abdomen. Leur maximum d'intensité et d'extension a été atteint vers l'âge de six ou sept ans chez la fille, un peu plus tard chez le garçon.

Cette dermatose est bien caractérisée. Elle s'accompagne de lésions des muqueuses. Les deux jeunes gens ont également en commun la même morphologie générale, une denture très anormale, une pachydermie vorticillée du cuir chevelu.

Ces enfants ont tous les deux un retard mental sévère. Ils se ressemblent également par leur retard statural noté depuis l'enfance, et par leur petite taille définitive. Le garçon, 21 ans, mesure 1 m 53, et la fille, 19 ans, mesure 1 m 38.

Sur le plan biologique, le diabète sucré est certain dans les deux cas. Mais sa date de début est imprécisée. Il est marqué par une glycosurie importante, entre 100 g et 200 g/24 h., par une glycémie entre 1 g 80 et 2 g 50/l. L'acétonurie est nulle ou minime. Sous 100 g. de dextrose, la glycémie monte à 4 ou 5 g/l.

...

L'évolution sous régime hypocalorique est favorable; la glycosurie de 24 h. tombe chez le garçon à 25-50 g. et chez la fille entre 75 et 100 g.

Cette triple association d'un nanisme, d'un diabète sucré et d'un Acanthosis Nigricans est semblable à celle de notre observation.

*

* *

...

DEUX OBSERVATIONS

DECRIVANT L'ASSOCIATION
D'UNE ENDOCRINOPATHIE, D'UN ACANTHOSIS NIGRICANS JUVENILE
ET D'UN DIABETE SUCRE

L'association d'une endocrinopathie et d'un Acanthosis Nigricans a été soulignée par WINKELMANN chez l'adolescent et l'adulte jeune. Nous avons déjà rappelé la multiplicité de ces troubles endocriniens. Nous résumerons ici les observations de ce type avec diabète sucré.

OBS. 15 -

WINKELMANN (43) a rapporté l'observation d'un garçon atteint de gigantisme, d'un diabète sucré et d'un Acanthosis Nigricans.

A douze ans, une croissance staturale excessive a commencé à se manifester. A 14 ans est apparue, aux plis de flexion, une hyperpigmentation cutanée brun-noir avec aspect verruqueux. La biopsie cutanée a permis d'établir le diagnostic d'Acanthosis Nigricans. Entre 15 et 20 ans est apparu un diabète sucré qui a été traité par 150 unités/24 h. d'insuline ordinaire. A 21 ans, le patient mesurait 2 m 13 et pesait 112 kg. Il notait que ses besoins en insuline s'annulaient les jours d'activité sportive et il remarquait que ces jours-là l'intensité de son Acanthosis Nigricans était moins forte.

OBS. 16 -

Une jeune femme blanche a été vue par WINKELMANN (43) à 31 ans. Elle était atteinte d'un syndrome de Stein-Leventhal, d'un diabète sucré et d'un Acanthosis Nigricans.

A 31 ans, elle consulte pour une stérilité. Taille 1 m 63, poids 59 kg (pas d'obésité). Tension artérielle 15/9. Des signes de virilisme sont notés : traits androïdes, hyperpilosité du menton et des extrémités, légère hypertrophie clitoridienne.

Les règles ont été régulières de 14 à 18 ans. Vers 18 ans est apparue une aménorrhée intermittente et un hirsutisme s'est développé. A 27 ans, une résection cunéiforme des ovaires n'est suivie d'aucune amélioration. Vers 29 ans est apparu un Acanthosis Nigricans dans les régions axillaires et inguinales.

...

Les examens complémentaires ont révélé un diabète sucré avec une glycémie à jeun de 2 g.ll/l. Le diabète sucré a été traité par régime et insuline.

Dans d'autres documents, un syndrome de Stein-Leventhal se trouve associé à un Acanthosis Nigricans, mais le diabète sucré manque (28) (43).

*

* *

...

TROIS OBSERVATIONS

DECRIVANT L'ASSOCIATION

D'UN ACANTHOSIS NIGRICANS ET D'UN DIABETE SUCRE

INSULINO-RESISTANT

Certaines observations récentes soulèvent le problème du caractère insulino-résistant que peut prendre le diabète sucré lorsqu'il est associé à un Acanthosis Nigricans.

OBS. 17 - FIELD (15)

Il s'agit d'une jeune fille noire que l'auteur a suivie de l'âge de quinze ans à l'âge de vingt ans.

Sa grand'mère maternelle est diabétique, traitée par la tolbutamide. La jeune fille est en bonne santé jusqu'à l'âge de quinze ans. A cet âge, un diabète sucré se manifeste brusquement sans cause déclenchante apparente. Le traitement comporte un régime et une insulinothérapie par la NPH à la dose progressivement atteinte en six mois de 600 unités/24 h. Sous ce traitement, l'amélioration clinique est manifeste, mais une forte glycosurie et une acétonurie permanente persistent. Vers la même époque est survenue une hyperpigmentation cutanée non sensible à la lumière. L'examen histologique de la peau, un an plus tard, a montré qu'il s'agissait d'un Acanthosis Nigricans.

Après divers essais thérapeutiques inefficaces, l'insulinothérapie est finalement portée à la dose de 38 000 unités/24 h. Malgré cela, la glycosurie reste élevée, entre 109 g/24 h. et 190 g/24 h. On ne note cependant pendant cette période ni accident d'hypoglycémie, ni acidocétose.

La recherche des causes de l'insulino-résistance dans cette observation n'a pas été très poussée.

Les auteurs ont interprété comme témoignant d'une réaction locale à l'insuline de petits nodules sous-cutanés mous aux points d'injection, aux cuisses.

L'évolution, trois mois après l'arrêt de l'insuline, a été marquée par un grave accident d'acidocétose sans cause déclenchante. Au cours de la réanimation, une urticaire généralisée avec fièvre et frissons a été causée, selon l'opinion des auteurs, soit par l'insuline, soit par des liquides de perfusion. Elle a rétrocédé rapidement. L'insuline a été reprise à l'occasion de cet accident, et poursuivie ensuite pendant quelque temps à la dose élevée de 2 000 unités / 24 h. Mais devant une nette amélioration clinique, elle a

...

été interrompue très rapidement.

Par la suite, le diabète sucré s'est encore amélioré. Il a guéri à 16 ans 8 mois après deux années d'évolution. En même temps, l'Acanthosis Nigricans a très nettement diminué.

Vers 18 ans, la guérison du diabète sucré paraît définitive et l'Acanthosis Nigricans s'est considérablement éclairci.

OBS. 18 -

HAMWI (19) a rapporté l'histoire d'une fillette de 15 ans atteinte d'un diabète lipoatrophique insulino-résistant et d'un Acanthosis Nigricans possible.

Sa grand'mère maternelle et deux cousins maternels sont des diabétiques connus. Pendant les quatre premières années de la vie, on note une prise de poids difficile et des infections à répétitions.

A 13 ans, une ulcération du pied et des xanthomes cutanés se développent. Un diabète sucré est alors découvert. Il est traité par la tolbutamide pendant un an.

A 14 ans, une lipoatrophie généralisée est évidente et l'observateur décrit des lésions dermatologiques cliniques compatibles avec le diagnostic d'Acanthosis Nigricans: la peau est pigmentée dans les creux axillaires et sur le bas-ventre; la pilosité axillaire est peu abondante. L'hépatosplénomégalie est énorme.

Cliniquement, quelques éléments de ce document ne sont pas fréquents dans le cadre de la lipoatrophie généralisée et ils sont peut-être fortuits. Les muscles sont atrophiés et le jeu articulaire limité, l'auscultation cardiaque est anormale (bruit de galop droit et souffle systolique de base).

L'importance et la diffusion des xanthomes sont à remarquer.

Biologiquement, les lipoprotéines, ne migrant pas à l'électrophorèse à partir du point d'application, sont fortement élevées. Le sérum sanguin est lactescent. Le diabète sucré est marqué par une glycosurie entre

...

20 et 70 g/24 h., par une glycémie à jeun entre 2 et 3 g. Il est sans acidocétose.

Il faut remarquer dans cette observation la présence d'une néphropathie dégénérative (syndrome de Kimmelstiel-Wilson). Certains auteurs ont récemment attiré l'attention sur le fait que les diabètes lipoatrophiques, comme les diabètes sucrés, peuvent se compliquer d'une rétinopathie, d'une néphropathie ou d'une neuropathie dégénérative (26).

Dans le cadre des techniques de recherches, un facteur mobilisant des graisses a été découvert dans les urines.

L'association d'un diabète sucré insulino-résistant et d'un Acanthosis Nigricans a été rapportée par TUCKER chez une jeune femme de 25 ans.

Le diabète sucré était sévère avec acidocétose et très fortement insulino-résistant.

L'Acanthosis Nigricans semble être apparu six mois avant le diabète sucré. Il a été confirmé histologiquement.

Il n'existait pas de lipoatrophie, mais seulement une maigreur.

Il n'est pas possible de préciser la cause de l'insulino-résistance dans ce cas. Celle-ci peut être mise sur le compte de l'Acanthosis Nigricans, des infections à répétition, des lésions rénales, d'une thrombose cérébelleuse.

CONCLUSION PARTIELLE

SUR LES DIABETES SUCRES INSULINO-RESISTANTS

AVEC OU SANS LIPOATROPHIE GENERALISEE

Il n'est pas possible, dans ces types de diabète sucré, de se faire une opinion sur le mécanisme de leur insulino-résistance qui n'a pas fait l'objet d'enquêtes très systématiques.

C O N C L U S I O N

A propos d'un cas complexe d'Acanthosis Nigricans infantile ou juvénile, nous avons été amené à faire quelques rappels généraux sur l'Acanthosis Nigricans et ses associations morbides.

I) - L'Acanthosis Nigricans est une dermatose bien caractérisée cliniquement et histologiquement. Son caractère fruste au début fait qu'elle peut rester longtemps méconnue.

II) - La revue des associations morbides multiples de cette dermatose nous a amené à envisager :

L'Acanthosis Nigricans congénital qui peut être associé à une lipoatrophie généralisée congénitale, à un nanisme.

L'Acanthosis Nigricans infantile, qui peut s'associer à une obésité, à un diabète sucré, à une endocrinopathie.

L'Acanthosis Nigricans juvénile (puberté et âge adulte jusqu'à 30 ans) qui peut s'associer à une obésité, à une endocrinopathie.

L'Acanthosis Nigricans tardif (de l'adulte après quarante ans), qui est souvent la première manifestation d'un cancer viscéral, principalement gastrique.

Il existe, semble-t-il, une corrélation assez étroite entre le début de l'Acanthosis Nigricans et le type de ses associations morbides possibles.

Au total, l'Acanthosis Nigricans peut s'intégrer dans des ensembles symptomatiques très divers et d'interprétation difficile.

...

III) - Ce travail a porté sur le problème de l'association de l'Acanthosis Nigricans et du diabète sucré.

Nous avons colligé dix-huit observations relatant cette association.

a) Dans ces observations, l'association ne s'est jamais trouvée isolée. Il y est toujours ajouté une troisième composante.

b) Nous avons été conduit à classer ces documents en fonction de cette composante qui a été, selon les cas, l'obésité, la lipoatrophie généralisée, une endocrinopathie, un nanisme idiopathique ou une insulino-résistance.

c) Enfin, nous avons placé tout à fait à part trois observations relatant l'association d'un diabète sucré insulino-résistant et d'un Acanthosis Nigricans.

L'intérêt considérable de ces faits justifiait une présentation résumée.

Nous n'avons pas voulu entreprendre, sur ces documents, une discussion sur le mécanisme de l'insulino-résistance; ils sont trop peu nombreux et leur caractère est par trop fragmentaire.

IV) - Cette revue de la littérature appelle quelques remarques.

1°) La fréquence de cette association semble assez grande; Cependant, elle reste à évaluer.

2°) La place tenue par les manifestations hypothalamo-hypophysaires semble importante dans ces documents.

3°) Le type de diabète sucré associé à l'Acanthosis Nigricans y est variable.

Il peut s'agir d'un diabète sucré infantile insulino-prive, d'un diabète sucré secondaire à une lipoatrophie généralisée, d'un diabète sucré post-obésitaire de l'adulte jeune, d'un diabète sucré insulino-résistant.

...

Les études ultérieures sur la sécrétion insulinienne dans ces cas permettront peut-être une meilleure classification.

V) Au total, les faits sont disparates. Nous avons tenté de les classer. Le problème de l'association de l'Acanthosis Nigricans au diabète sucré reste non résolu.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie
de Paris,

J. ROCHE.

VU :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris,

G. BROUET.

VU :

Le Président de thèse,

Pierre ROYER.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARTOM M. - Facies hypopituitarica 2 cas.- Giornale italiano di dermatologica e sifilologia (on Giornale italiano delle malattie venerie et della pelle, Milano).

2 - AZERAD E., GRUPPER Ch. - Acanthosis Nigricans au cours d'une obésité avec hyperplasie surrénale.- Bulletin de la Société Française de Dermatologie, juillet-octobre 1954, N° 4, 379-380.

3 - BANDMANNH J., ROMITI N., STEHR K. - Clinique et classification de l'Acanthosis Nigricans.- Hautartz, Nov. 1965, 16, n° 11, 492-498.

4 - BEHJET H. - Deux observations et quelques considérations sur l'Acahthosis Nigricans.- Bull. Soc. franc. Derm. et Syph., 1932, 39, 192-212.

5 - BERARDINELLI - Undiagnosed Endocrinometabolic syndrom. Report of two cases.- Journal (the) of clinical endocrinology, Fev. 1954, 14, 193-204.

6* - BETTLEY R.- Acanthosis Nigricans with Cushing's syndrom.- Proceedings of Tenth International Congress of Dermatologie, London, 1952, 14, 193-204.

7* - BOUDIN G., DE GENNES J.L., PEPIN B., BARRAINE R., SALTIEL H.- Diabète lipoatrophique avec manifestations neurologiques.- Bull. Soc. Méd.Hôp. Paris, 1963, 114, 895.

8 - BRUBACKER M.M.- LE VAN N.E. et COLLIP P.J.- Acanthosis Nigricans and congenital total lipodystrophy. Associated anomalies observed in two siblings.- Arch. of Derm. Avr. 65, 91, n° 4, 320-325.

...

9 - CATTAN R., CARASSO R., FRUMASAN P., GORINS A. et Mme HABIB R. - Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1956. Extrait des n° 9-10 et 11, p. 300.

10 - CURTH H.O.- Significance of Acanthosis Nigricans.- Archives of Dermatology and Syphilologie, 1948, 67, 158,170.

11 - CURTH H.O.- Pseudo Acanthosis Nigricans. Archives of Dermatology and Syphilologie, 1951, 78, 417-429.

12 - CURTH H.O.- Pituitary basophilisme in the juvenile type of Acanthosis Nigricans (comment on Rothmann's article). - Journal of the American Medical Association, Janv.1955, 157, 266-267.

13 - CURTH H.O.- Acanthosis Nigricans and endocrine discase. Journal of the American Medical Association, 22 Av. 1961, 176, 242.

13bis - CURTH - The two types of Acanthosis Nigricans.- Pigment all Growth, 1953.

14 - CURTIS A.C.- Acanthosis Nigricans of the juvenile type, mild diabetes and obesity.- Archives of Dermatology and syphilology.- Oct. 1943-, 48, 468-469.

15 - DEGOS R., SOLAMITO J.- Acanthosis Nigricans.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 1948, 24, 869-894.

16 - FIELD J.B., JOHNSON P. HERRING B.- Insulin resistant diabetes associated with increased endogenous plasma insulin followed by complete remission. - Journal (the) of clinical Investigation, 1961, 40, 1672.

17 - FONTAN A., VERGER P., COUTEAU D. et PERRY M. - Hypertrophie musculaire généralisée à début précoce. Lipodystrophie faciale. Hépatomégalie Hypertrophie clitoridienne chez une fille de 11 ans.- Archives françaises de Pédiatrie, 1956, 13, 276.

...

18 - GOMART D.- Thèse Bordeaux, 1954, n° 200, p. 41-57.

19 - HAHWI G.J., KRUGER F.A., EYMONT M.J., SCARPELLI D.G., GWINUP G., BYRON R. Lipoatrophic diabetes.- Diabetes, Av. 1966, 15, 262-268.

20 - HELLERSTRÖN S.- Zur kenutis des Akantosis Nigricans.- "Régression importante des manifestations cutanées après castration". (traduction).- Acta dermatologica venereologica, 1933, 14, 86-98.

21 - HEROLD W.C., KAUFMANN W.H., SMITH D.S.- Acanthosis Nigricans. Its occurence in association with gastric cardnoma in seventeen years old girl.- Archives of Dermatology and Syphilologie, 1941, 789-799.

22 - JADASSOHN - Familiare Akantosis Nigricans kombimert nut Fettsucht.- Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1926, 150, 110-114.

23 - LAURENCE E.D. - Lipodystrophy and hepatomegalie with diabetes, lipoanemia and others metabolic disturbances.- Lancet (the), 1946, 1, 724-773

24 - LAURENCE R.D.- Three types of human diabetes - Annals of internal Medecin 1955, 43, 1199-1208.

25 - MARANON G.- Un cas d'Acanthosis Nigricans congénital bénin avec d'autres malformations congénitales. (Die gutardige jugenliche Akanthosis Nigricans. Ihr Zuzammenhang mit angeboren Missbildung).- Acta dermato-venerologica. Supplementa; 1957, N° 3, 249-258.

26 - MARCUS R., ALTO P.- Retinopathy, nephropathy and neuropathy in lipoatrophic diabetes base report and discussion.- Diabetes, mai 1966, 15 , 5, 351-356.

27 - MIESCHER G.- Zwei Fälle von congenitaler familiarer Akanthosis Nigricans, kombiniert mit Diabetes Mellitus. - Dermatologische Zeitschrift, 1921, 32, 276-305.

28 - MOELIG Robert, RACRMANINOFF N.- Acanthosis Nigricans avec endocrinopathie Journal of the American medical Association, Déc. 1961, 178, N° 9, 949-950.

...

29 - PERMAN B.- Trois cas d'Acanthosis Nigricans.- Acta medica Scandinavica, 1929, 70, 30-49.

30 - REED W.B.-, DEXTER R., CORLEY Ch and FISCH Ch.- Congenital Lipodystrophic diabetes with Acanthosis Nigricans.- The seip Laurence syndrom.- Archives of Dermatologie, Avr. I965, 91, n° 4, 326-334.

31 - ROBINSON S., TASKER S.- Acanthosis Nigricans juvénile associé à l'obésité. Relation d'un cas avec observations sur le dysfonctionnement des glandes endocrines dans l'Acanthosis.- Archives of Dermatology and Syphiligraphie, juin 1947, 55, n° 6, 749-750.

32 - ROTHMANN S.- Basophilisme hypophysaire dans le type juvénile de l'Acanthosis Nigricans.- Journal of the American medical Association, 18 sept. 1954, 156, n° 3, 242-244.

33 - SALTIEL H.- Le diabète lipoatrophique. Lipoatrophie diffuse diabétogène. A la lumière de 30 cas connus. Thèse médecine Paris, 1964, N° 727 (dact.).

34 - SCHIRRENC - Internist, Berlin, Nov. 63, 4, 501.

35 - SCHWARTZ R., SHAFER I.A., RENOLD A.E.- Generalised lipoatrophy, hepatic cirrhosis, disturbed carbohydrate metabolism and accelerated growth (Lipoatrophic diabetes).- American (the) journal of medecine - Juin 1960, 28, 973-985.

36 - SEIP N. TRYGSTAD Q.- Generalised lipodystrophy.- Archives of Disease in Childhood, Oct. 1963, 38, 447-453.

37 - SHELDON, CURTIS A.C.- Juvenile Acanthosis Nigricans associated with pituitary hypogonadism.- Archives of Dermatology, juillet 1955, 72, N° 1, 63-67.

38 - SOLAMITO - Contribution à l'étude de l'Acanthosis Nigricans.- Thèse Médecine Paris, 1948, N° 208.

...

39 - TOUATI - Thèse Médecine Bordeaux, 1951, N° 56, 47 p.

40 - TOURAINE - L'Acanthosis Nigricans et ses corrélations pathologiques. La polyplastose congénitale.- Progrès (Le) médical, 1944, 72, 7-10.

41 - TUCKER W.R., KLINCK D., GOETZ F., ZALME E., KNOWLES H.C.- Insulin resistance and Acanthosis Nigricans.- Diabetes, juillet-août 1964, 13, 395-399.

42 - WATSON-SMITH - Case of juvenile Acanthosis Nigricans.- British (The) Journal of Dermatology and Syphilis, Avr. 1933, 45, 142-145.

43 - WINKELMANN R.K., RANDOLPH SCHEEN S., LAURENTIUS O., UNDERDAHL - Acanthosis Nigricans et endocrinopathie.- Journal of the American Madical Association, Oct. 1960, 174, N° 9, 1145-1152.